



**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT  
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGIS GASTER TIKUS WISTAR**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian  
Karya Tulis Ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**SHERLY KATERINA  
G2A 008 175**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
TAHUN 2012**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT  
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGIS GASTER TIKUS WISTAR**

Disusun oleh:

**SHERLY KATERINA  
G2A 008 175**

Semarang, 31 Juli 2012

**Pembimbing 1**

**Pembimbing 2**

dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., DFM, S.H  
19520220 198603 1 001

Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD  
19650525 199303 2 001

**Ketua Penguji**

**Penguji**

dr. Intarniati Nur Rohmah, Sp.KF  
19770805 200812 2 002

dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.K  
19800630 200812 1 002

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa: Sherly Katerina

NIM : G2A008175

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12  
Minggu Terhadap Gambaran Histopatologis Gaster Tikus  
Wistar

Dengan ini menyatakan bahwa,

- 1) KTI ini tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.

Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 31 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Sherly Katerina

G2A008175

## **KATA PENGANTAR**

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah menganugerahkan kemudahan dan kelancaran sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “ Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologis Gaster Tikus Wistar “. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. dr. Gatot Suharto, SH, Msi.Med, SpF selaku dosen pembimbing 1 dan Dra. Ani Margawati, M.kes, PhD selaku dosen pembimbing 2 yang dengan penuh kesabaran membimbing penulis dan memberikan dorongan semangat agar penulis tidak putus asa dalam pembuatan karya tulis ilmiah.

4. dr. Sigid Kirana Lintang B, SpF dan dr. Intarniati Nur Rohmah, SpF selaku penguji yang telah berkenan memberikan masukan-masukan berharga demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini.
5. dr. Kasno , SpPA selaku konsultan pembacaan preparat Patologi Anatomi.
6. Mbak Tika dan staf Biologi F-MIPA UNNES yang membantu penulis melaksanakan penelitian ini.
7. Teman-teman satu kelompok yaitu Naomi, Martina, Ericko, Sugeng dan Abdi yang telah bahu membahu dengan penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. Para sahabat yang selalu member dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini banyak kekurangan, mengharapkan saran serta kritik demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak Amin.

Semarang, 31 Juli 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
ABSTRAK .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
Latar Belakang .....	1
Rumusan Masalah .....	3
Tujuan Penelitian .....	3
Tujuan umum .....	3
Tujuan khusus .....	3
Manfaat Penelitian .....	4
Keaslian penelitian .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2.1 Formalin.....	8
2.2 Metabolisme formalin .....	9
2.3 Gaster .....	10
2.3.1 Anatomi gaster .....	11

2.3.2 Histofisiologi .....	12
2.3.3 Penyakit gaster .....	15
2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi kerusakan gaster .....	16
2.4.1 Konsumsi obat yang berlebihan .....	16
2.4.2 infeksi .....	16
2.4.3 Usia .....	17
2.4.4 Diet .....	18
2.4.5 Merokok .....	18
<b>BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>19</b>
3.1 Kerangka Teori .....	19
3.2 Kerangka Konsep .....	20
3.3 Hipotesis .....	21
3.3.1 Hipotesis minor .....	21
3.3.2 Hipotesis mayor .....	21
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>22</b>
4.1 Ruang Lingkup Penelitian .....	22
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
4.3 Jenis dan rancangan Penelitian.....	22
4.4 Populasi dan Sampel.....	24
4.4.1 Populasi target.....	24
4.4.2 Populasi terjangkau .....	24
4.4.3 Sampel penelitian .....	24
4.4.3.1 Kriteria Inklusi .....	24
4.4.3.2 Kriteria Eksklusi .....	24
4.4.3.3 Cara Pengambilan Sampel .....	24

4.4.3.4 Besar Sampel .....	25
4.5 Variabel Penelitian .....	25
4.5.1 Variabel Bebas .....	25
4.5.2 Variabel Tergantung.....	25
4.6 Definisi Operasional Variabel .....	26
4.7 Cara dan Skala Pengukuran .....	28
4.7.1 Bahan .....	28
4.7.2 Alat .....	28
4.7.2.1 Alat Pemberi Perlakuan .....	28
4.7.2.2 Alat Otopsi .....	29
4.7.2.3 Alat Pemeriksaan Histopatologis .....	29
4.7.3 Jenis Data .....	29
4.7.4 Cara Kerja .....	29
4.8 Alur Penelitian .....	32
4.9 Analisis Data .....	33
4.10 Etika penelitian .....	33
4.11 Jadwal penelitian .....	34
BAB 5 HASIL PENELITIAN .....	35
5.1 Analisa Sampel .....	35
5.2 Analisa Deskriptif .....	35
5.3 Analisa Inferensial .....	38
BAB 6 PEMBAHASAN .....	41
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN .....	44
DAFTAR PUSTAKA .....	45
LAMPIRAN .....	49



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian tentang Efek Toksik Formalin .....	5
Tabel 2. Definisi Operasional Variabel .....	25
Tabel 3. Jadwal penelitian .....	34
Tabel 4. Skor integritas epitel mukosa gaster kriteria Barthel Manja .....	36
Tabel 5. Analisis deskriptif epitel gaster tikus wistar .....	37
Tabel 6. Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> .....	38
Tabel 7. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok.....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema metabolisme formaldehid .....	10
Gambar 2. Anatomi dan Histologi gaster .....	14
Gambar 3. Kerangka teori.....	19
Gambar 4. Kerangka konsep .....	20
Gambar 5. Skema Rancangan Penelitian .....	23
Gambar 6. Alur Penelitian .....	32
Gambar 7. Epitel mukosa gaster normal .....	39
Gambar 8. Deskuamai epitel mukosa gaster .....	39
Gambar 9. Erosi epitel mukosa gaster .....	40
Gambar 10. Ulserasi epitel mukoas gaster .....	40

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara perhitungan dosis .....	49
Lampiran 2. Metode baku histology pemeriksaan jaringan .....	51
Lampiran 3. Hasil analisa gambaran histopatologis epitel mukosa gaster .....	54
Lampiran 5. Ethical Clearence .....	61
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian .....	63
Lampiran 7. Biodata Mahasiswa .....	65

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Formalin adalah bahan yang sering digunakan untuk pengawetan mayat digunakan juga sebagai bahan baku industry dan bahan-bahan untuk pemeriksaan patologi anatomi dalam dunia kedokteran. Formalin merupakan salah satu pengawet yang akhir-akhir ini banyak digunakan dalam makanan, padahal jenis pengawet tersebut sangat berbahaya bagi kesehatan. Berdasarkan hasil investigasi dan pengujian laboratorium yang dilakukan Balai Besar Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) di Jakarta, ditemukan sejumlah produk pangan seperti ikan asin, mie basah dan tahu yang memakai pengawet formalin.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh formalin peroral dosis bertingkat terhadap perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorium dengan *post test only control group design*. Sampel sebanyak 20 tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diadaptasi selama 7 hari. Setelah masa adaptasi, tikus wistar dibagi secara *simple random sampling* menjadi 4 kelompok. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi formalin peroral. P1 diberi formalin peroral 50mg/kgBB/hari, P2 diberi formalin peroral 100mg/kgBB/hari, dan P3 diberi formalin peroral 200mg/kgBB/hari. Setelah 12 minggu semua sampel diambil organ gasternya untuk dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel, gambar dan program komputer.

**Hasil:** Nilai rerata jumlah kerusakan epitel mukosa tertinggi pada kelompok P3. Uji *Kruskal Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,001$ ). Uji *Man Whitney* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P1 ( $p=0,008$ ), K-P2 ( $p=0,008$ ), K-P3 ( $p=0,008$ ), P1-P2 ( $p=0,010$ ), P1-P3 ( $p=0,008$ ), sedangkan pada P2-P3 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna yaitu ( $p=0,456$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu menyebabkan terjadinya perubahan histopatologis gaster tikus wistar. Perubahan yang terlihat berupa deskuamasi epitel, erosi epitel dan ulserasi epitel.

**Kata kunci:** Formalin dosis bertingkat, gambaran histopatologi gaster

## ABSTRACT

**Background:** formalin is a substance generally used for human body preservation, as well as the industrial and pathology anatomy examination substance. Formalin is currently applied as food preservation, despite its danger for health. Based on the investigation and laboratory test conducted by Balai Besar Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) in Jakarta, there were some products found with formalin addition such as salted fish, noodle, and tofu.

**Aim:** To prove the effect of gradually per oral dosage of formalin to the change of histopathological image of wistar rat gaster.

**Method:** This research was conducted using laboratory experiment with post test only control group design. There were 20 wistar rats which had fulfilled the inclusion and exclusion criteria and then adapted for seven days. After completed the adaptation period, the samples were divided by simple random sampling into 4 groups. K is control group without per oral formalin dosage. P1, P2, and P3 are case groups with per oral formalin dosage of 50mg/kgW/day, 100mg/kgW/day, and 200mg/kgW/day respectively. After 12 weeks, all samples' gasters were taken and they underwent histopathologic examination. Data were described on table, images and computer program.

**Results:** The highest rate of gastric cell damage is on group P3. By Kruskal Wallis test there was a significant difference ( $p=0.000$ ). Post Man Whitney Test found significant differences in K-P1 ( $p=0,008$ ), K-P2 ( $p=0,008$ ), K-P3 ( $p=0,008$ ), P1-P2 ( $p=0,010$ ), P1-P3 ( $p=0,008$ ), whereas on P2-P3 there was no significant different found ( $p=0,456$ ).

**Conclusion:** Gradual per oral formalin dose for 12 weeks caused histopathological changes on wistar rat's gaster. The changes showed including epithelial desquamation, epithelial erosion and epithelial ulceration.

**Key Words:** gradual dose of formalin, histopathological image of gaster

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Akhir- akhir ini semakin banyak dibicarakan tentang formalin yang terdapat pada bahan makanan yang kita konsumsi setiap hari. Pada umumnya bagi kebanyakan orang formalin adalah bahan yang sering digunakan untuk pengawetan mayat digunakan juga sebagai bahan baku industri lem, plywood dan resin, disinfektan untuk pembersih lantai, kapal dan pakaian serta untuk pembasmi serangga seperti lalat, bahan pembuatan produk parfum dan lainnya. Biasanya hal ini sering digunakan oleh industri rumahan karena tidak semua orang tahu cara pengolahannya maka para pengguna bahan ini mencampurkannya pada makanan agar makanan tersebut tahan lama dan terlihat lebih menarik.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan hasil investigasi dan pengujian laboratorium yang dilakukan Balai Besar Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) di Jakarta, ditemukan sejumlah produk pangan seperti ikan asin, mie basah dan tahu yang memakai pengawet formalin. Produk pangan berformalin itu dijual di sejumlah pasar dan supermarket. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan (MenKes) Nomor 1168/MenKes/PER/X/1999, formalin merupakan bahan kimia yang penggunaannya dilarang untuk produk makanan, PP No 28 tahun 2004 tentang keamanan, mutu dan gizi pangan, UU N0 7 tahun 1996 tentang pangan dan UU No 8 tahun 1999 tentang perlindungan konsumen. Razia yang terus-menerus

harus selalu dilakukan oleh Badan Pengawasan Obat Makanan (BPOM) RI untuk terus konsisten mencari dan menemukan makanan dan minuman yang mengandung formalin agar masyarakat terbebas dari bahaya formalin.<sup>3,4,5</sup>

Formalin merupakan salah satu pengawet yang akhir-akhir ini banyak digunakan dalam makanan, padahal jenis pengawet tersebut sangat berbahaya bagi kesehatan. Sebenarnya formalin mengandung 37 % formaldehid dalam pelarut air dan biasanya juga mengandung 10 % metanol (pelarut). Formalin sangat berbahaya jika terhirup, mengenai kulit dan tertelan. Akibat yang ditimbulkan dapat berupa : luka bakar pada kulit, iritasi pada saluran pernafasan, reaksi alergi dan bahaya kanker pada manusia. Jika kandungan dalam tubuh tinggi, akan bereaksi secara kimia dengan hampir semua zat di dalam sel, sehingga menekan fungsi sel dan menyebabkan kematian sel yang menyebabkan kerusakan pada organ tubuh. Formalin merupakan zat yang bersifat karsinogenik atau bisa menyebabkan kanker.<sup>4-6</sup>

Lambung sebagai reservoir makanan berfungsi menerima makanan atau minuman, menggiling, mencampur dan mengosongkan makanan ke dalam duodenum. Lambung yang selalu berhubungan dengan semua jenis makanan, minuman dan obat-obatan akan mengalami iritasi kronik. Lambung sebenarnya terlindungi oleh lapisan mucus, tetapi oleh karena beberapa faktor iritan seperti makanan, minuman dan obat-obatan anti-inflamasi non-steroid (OAINS), alkohol dan empedu, yang dapat menimbulkan defek lapisan mukosa dan terjadi difusi balik ion  $H^+$  sehingga timbul gastritis akut atau kronik atau tukak gaster.<sup>7</sup>

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai efek pemberian formalin dosis bertingkat terhadap gaster pada tikus wistar. Lambung dipilih sebagai organ yang diteliti dengan pertimbangan bahwa lambung merupakan organ yang paling sensitif terhadap kekurangan oksigen dan zat toksik.

Waktu pemaparan selama 12 minggu diharapkan efek subakut sudah dapat dilihat pada gaster. Penggunaan hewan coba untuk penelitian ini karena tidak etis melakukan peneliti sejenis pada manusia. Metabolisme tikus wistar yang tidak jauh berbeda dengan manusia menyebabkan tikus sering digunakan sebagai binatang percobaan dalam penelitian efek zat pada tubuh.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi gaster tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Melihat perbedaan gambaran histopatologis gaster tikus wistar terhadap pemberian formalin per oral dosis bertingkat selama 12 minggu.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1) Menganalisis gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat 0 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.



- 2) Menganalisis gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat 50 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 3) Menganalisis gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat 100 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 4) Menganalisis gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 5) Membandingkan gambaran histopatologis gaster tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
- 6) Membandingkan gambaran histopatologis gaster tikus wistar antar kelompok perlakuan.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

- 1) Dibiidang Ilmu Kedokteran Forensik, hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah modalitas diagnosis keracunan formalin pada pemeriksaan otopsi.
- 2) Dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya dalam lingkup penyalahgunaan formalin.
- 3) Bagi masyarakat umum, hasil penelitian ini dapat memberikan bukti bahaya formalin sebagai zat tambahan dalam makanan dan minuman.

### 1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai efek formalin pada hewan coba sudah pernah dilakukan oleh peneliti lain sebelumnya seperti yang tertera pada tabel di bawah ini.

**Tabel 1. Penelitian tentang efek toksik formalin**

No	Judul Penelitian	Peneliti	Hasil
1	Effect of formalin feeding or administering into the crops of white leghorn cockerels on hematological and biochemical parameters	A Khan, SM Husain dan MZ Khan. Tahun 2006. Department of Veterinary Pathology, Leghorn University Agriculture Faisalabad, Pakistan <sup>8</sup>	Pemberian makanan dan minuman yang dicampurkan formalin pada unggas White Leghorn membuktikan terdapat perbedaan efek
2	Pathology effect of formalin (37% Formaldehid) feeding female Japanes Quails, Sage journal online	A Khan, HA Bachaya, MZ Khan, F Mahmood <sup>9</sup>	Pemberian formalin yang dicampurkan dalam pakan pada Japans Quails selama 8 minggu dengan dosis 20 ml/kg pakan membuktikan adanya gangguan klinis berupa anoreksia, depresi, penurunan berat badan, penurunan produksi telur, penurunan berat organ, jumlah eritrosit, leukosit, hb dan hematokrit

- menurun, total serum protein dan globulin meningkat, penurunan berat organ, perdarahan otot paha, perubahan histologi oviduct berupa vakuolisasi pada nucleus.
- 3      Pengaruh formalin, Tyas Rini Saraswati<sup>10</sup>  
diazepam dan minuman berakohol terhadap konsumsi pakan, minum dan bobot tubuh Mus musculus  
4 kelompok Mus musculus jantan diberikan formalin diazepam 0,04 mg, formalin 40% sebanyak 0,5 ml (100ppm) per oral, alcohol 4,8% 05 ml dosis tunggal selama 30 hari, analisa data menggunakan anova, hasilnya tidak menunjukkan adanya perubahan perilaku makan dan minum.
  - 4      Two year drinking water study of formaldehid in rats  
Til hp, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. Tahun 1989. TNO CIVO Toxicology, Zeist, The Nederland<sup>11</sup>  
Pemberian minuman formalin dosis bertingkat dengan dosis 0,1,2,15,82 mg/kgbb/hari untuk tikus jantan dan 0,1,8,21, 109 mg/kgbb/hari untuk tikus betina selama 2 tahun membuktikan no
-

observed *adverse effect* level pada dosis 15 dan 21 mg/kgbb/hari baik pada tikus jantan dan betina. Pada dosis 82 dan 109 mg/kgbb/hari *respectively* dihubungkan dengan kerusakan mukosa lambung berupa hyperplasia epitelial tapi tidak menghasilkan tumor lambung ataupun tumor di tempat lain.

---

Pada penelitian ini, paparan formalin akan diberikan dengan cara per sonde sehingga dosis paparan diharapkan akan benar-benar tercapai. Fokus penelitian adalah perubahan gambaran histopatologis gaster sebagai akibat efek paparan formalin peroral dosis 50, 100, 200 mg/KgBB/hari dan kelompok kontrol selama 12 minggu. Diharapkan efek subakut formalin peroral di gaster sudah dapat diamati dengan waktu paparan 12 minggu.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Formalin**

Senyawa kimia formaldehida (juga disebut metanal, atau formalin), merupakan aldehida dengan rumus kimia  $\text{H}_2\text{CO}$ , yang berbentuk gas, atau cair yang dikenal sebagai formalin, atau padatan yang dikenal sebagai paraformaldehyde atau trioxane. Formaldehida bisa dihasilkan dari pembakaran bahan yang mengandung karbon. Terkandung dalam asap pada kebakaran hutan, knalpot mobil dan asap tembakau. Formaldehida dalam kadar kecil sekali juga dihasilkan sebagai metabolit kebanyakan organisme misalnya dari oksidasi methanol.<sup>12,13</sup>

Formalin adalah nama dagang dari formaldehid yang terdiri dari 37% formaldehid, methanol, dan air. Methanol digunakan sebagai penstabil formaldehid. Formalin merupakan larutan yang tidak berwarna, baunya sangat menusuk, mempunyai rumus molekul  $\text{HCOH}$ , berat molekul 30,03, berat jenis  $1,08 \text{ kg/m}^3$ , mudah menguap dengan titik didih  $96^\circ\text{C}$ . Zat ini banyak dipergunakan secara luas di industri, domestic dan medis. Zat yang mudah menguap memiliki toksisitas bagi kesehatan. Dosis letal formaldehid peroral pada tikus adalah  $800 \text{ mg kg}^{-1}$  berat badan.<sup>14-16</sup>

Formaldehid mudah diserap oleh tubuh baik secara peroral dan inhalan, namun sangat sedikit dapat diserap melalui kulit. Formaldehid adalah zat yang iritan, bila dihirup secara inhalan menyebabkan iritasi dan rasa terbakar pada

mukosa kavum nasi, mulut dan saluran nafas bagian atas. Formalin bila tertelan menimbulkan gejala sesuai dengan dosis dan tingkat konsentrasinya saat ditelan. Pada konsentrasi maupun dosis rendah tidak menimbulkan gejala namun dalam konsentrasi atau dosis tinggi menimbulkan gejala akut berupa iritasi dan rasa terbakar di mulut, kerongkongan, ilkus di saluran pencernaan, chest dan abdominal pain, mual, muntah, diare, perdarahan gastrointestinal asidosis metabolic dan gagal ginjal bahkan berakibat kematian.<sup>14,15,17</sup>

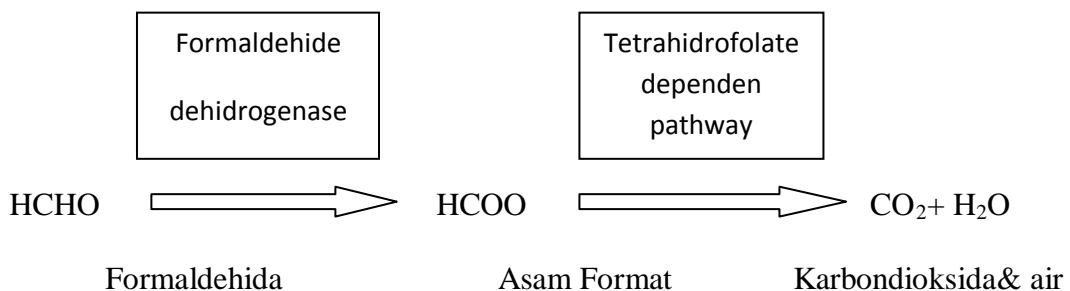
## **2.2 Metabolisme formalin**

Formaldehida mempunyai berat molekul yang kecil sehingga mudah diserap melalui saluran pencernaan karena formaldehida mudah larut dalam air. Setelah masuk dalam tubuh dan diabsorpsi, formaldehida dengan cepat didistribusikan ke otot, usus, hati dan jaringan lain. Waktu paruhnya di dalam plasma berkisar 1-1,5 menit. Formaldehida merupakan metabolit intermediat yang normal di dalam sel pada metabolisme serin, glisin, metionin dan kolin di dalam tubuh manusia. Formaldehida juga dihasilkan sebagai metabolit intermediat pada metabolisme methanol. Formaldehida diekskresi dalam bentuk asam format yang dikeluarkan melalui ginjal dan dalam bentuk karbondioksida melalui paru-paru.<sup>13,18,19</sup>

Enzim formaldehid dehidrogenase adalah enzim oksidatif yang berada di sitosol dan mitokondria. Level tertinggi enzim ini berturut-turut terdapat di hepar, ginjal, paru-paru dan mukosa lambung. Paparan formalin mempengaruhi

kerusakan sel hepar dengan cara merusak mitokondria sehingga menghambat metabolisme sel secara aerobik.<sup>18-20</sup>

Formaldehida akan diubah dengan cepat menjadi asam format melalui enzim formaldehyde dehidrogenase yang berada di mitokondria dan sitosol. Namun asam format dimetabolisme secara lebih lambat, sehingga terakumulasi di dalam darah. Hal ini menyebabkan penurunan kadar bikarbonat dan penurunan pH dalam tubuh, dan mengakibatkan asidosis metabolik. Asam format selanjutnya akan dieliminasi menjadi bentuk 10-formyl-THF melalui enzim formyl-tetrahydrofolate-synthetase (formyl-THF-synthetase) yang berkombinasi dengan tetrahydrofolate (THF). 10-formyl-THF selanjutnya diubah menjadi karbondioksida dan air melalui aksi katalitik oleh formyl-THF-dehydrogenase (F-THF-DH). Produk metabolit lain yang pernah dilaporkan di tikus adalah N,N'-bis(hidroksimetil)urea dan N-(hidroksimetil) urea. Semua metabolit dikeluarkan melalui urin, feses dan paru-paru.<sup>13,18,19</sup>



Gambar 1. Skema metabolisme formaldehid

## **2.3 Gaster**

### **2.3.1 Anatomi gaster**

Lambung merupakan bagian sistem gastrointestinal yang terletak di antara esophagus dan duodenum. Berbentuk menyerupai huruf J dan terdiri dari fundus, corpus dan pylorus. Memiliki 2 buah permukaan yaitu permukaan anterior dan posterior serta memiliki 2 buah kurvatura yaitu mayor dan minor. Lambung memiliki dua buah orifisium yaitu orifisium kardia dan pilori.<sup>21</sup>

Lambung manusia tidak memiliki bilik terpisah, namun dapat dibedakan empat daerah lambung. Zona sempit selebar 2 – 3 cm sekitar lubang esofagus disebut kardia. Daerah mirip kubah yang menonjol ke kiri di atas muara esofagus adalah fundus. Daerah pusat yang luas adalah korpus dan bagian distal yang menyempit berakhir pada orifisium gastroduodenal adalah pylorus. Terdapat perbedaan nyata dalam kelenjar mukosa kardia, korpus dan pylorus, sedangkan dari fundus dan korpus adalah hampir sama.<sup>22</sup>

Berdasarkan faalnya, lambung dibagi dalam dua bagian. Tiga perempat proksimal yang terdiri atas fundus dan korpus, berfungsi sebagai penampung makanan yang ditelan serta tempat produksi asam lambung dan pepsin, sedangkan seperempat distal atau antrum bekerja mencampur makanan dan mendorongnya ke duodenum serta memproduksi gastrin. Dinding fundus tipis, sedangkan dinding korpus, apalagi antrum, tebal dan kuat lapisan ototnya.<sup>21</sup>



Lambung melakukan beberapa fungsi. Fungsi yang terpenting adalah menyimpan makanan yang masuk sampai disalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan penyerapan yang optimal. Fungsi kedua lambung adalah untuk mensekresikan asam hidroklorida (HCl) dan enzim-enzim yang memulai pencernaan protein. Akhirnya, melalui gerakan mencampur lambung, makanan yang masuk dihalukan dan dicampur dengan sekresi lambung untuk menghasilkan campuran kental yang dikenal sebagai kimus. Lambung memiliki peredaran darah dan limfe yang sangat kaya. Persarafan parasimpatisnya dari vagus dan persarafan simpatisnya dari pleksus seliaka.<sup>23</sup>

### **2.3.2 Histofisiologi gaster**

Lambung adalah resevoir untuk menampung makanan dan pengolahannya oleh produk kelenjar – kelenjar dalam mukosa. Kapasitasnya cukup besar. Bila kosong, volume lumennya hanya 50 – 75 ml, namun 1,2 liter dapat masuk sebelum tekanan intraluminal mulai naik. Volume seket yang dihasilkan seharinya berkisar antara 500 sampai 1000 ml. Salah satu sifat luar biasa dari mukosa lambung adalah kemampuannya menghasilkan secret dengan pH mulai dari 2 sampe serendah 0,9.<sup>22</sup>

Lambung merupakan organ gabungan eksokrin dan endokrin yang mencernakan makanan dan mensekresikan hormon. Mukosa lambung dilapisi oleh epitel kolumner simpleks dan terdapat sel goblet. Dinding gaster terdiri

atas empat lapisan umum saluran cerna yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna dan serosa.<sup>22</sup>

Mukosa melapisi permukaan luminal saluran pencernaan. Bagian ini dibagi menjadi tiga lapisan, komponen utama mukosa adalah membrana mukosa, suatu lapisan epitel bagian dalam yang berfungsi sebagai permukaan protektif serta mengalami modifikasi di daerah-daerah tertentu untuk sekresi dan absorpsi. Membrana mukosa mengandung sel eksokrin untuk sekresi getah pencernaan, sel endokrin untuk sekresi hormone saluran pencernaan, dan sel epitel yang khusus untuk penyerapan nutrien.<sup>24</sup>

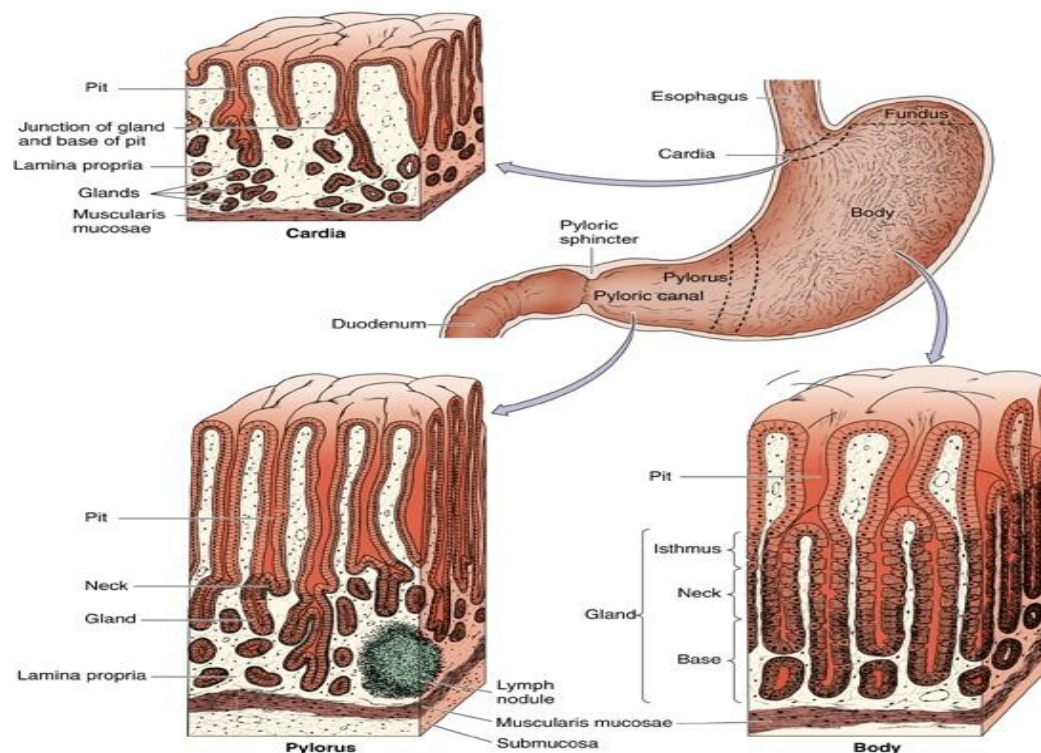
Lamina propia adalah lapisan tengah jaringan ikat yang tipis tempat epitel melekat. Pembuluh-pembuluh darah halus, pembuluh limfe dan serat saraf berjalan melewati lamina propia dan lapisan ini mengandung *gut associated lymphoid tissue* (GALT) yang penting dalam pertahanan melawan bakteri usus.<sup>24</sup>

Mukosa muscularis adalah lapisan otot polos di sebelah luar yang terletak di sebelah lapisan submukosa.<sup>24</sup>

Submukosa adalah lapisan tebal jaringan ikat yang menyebabkan saluran pencernaan memiliki elastisitas dan distensibilitas. Lapisan ini memiliki pembuluh darah dan limfe yang lebih besar, keduanya bercabang-cabang ke arah luar ke lapisan otot sekitarnya.<sup>24</sup>

Pengertian dari atrofi kelenjar, metaplasia intestinal dan kerusakan epitel permukaan lambung yaitu: atrofi mukosa gaster ialah hilangnya jaringan kelenjar, sehingga menyebabkan tipisnya mukosa dan menyebabkan

keusakan keras mukosa. Hilangnya jaringan kelenjar ini dapat karena proses inflamasi yang lama dan digantikan oleh fibrosis. Pergantian epitel antrum dengan epitel intestinal disebut metaplasia intestinal yang menimbulkan kesan adanya atrofi kelenjar secara mikroskopik, walaupun metaplasia sebenarnya adalah proses yang berdiri sendiri. Atrofi mukosa oxyntic berhubungan dengan hilangnya sekresi asam lambung dan terjadi metaplasia intestinal. Atrofi keras mukosa antrum biasanya dihubungkan dengan metaplasia intestinal dan meningkatkan resiko terjadinya keganasan. Atrofi dapat juga ditemukan tanpa adanya metaplasia intestinal terutama pada gastritis autoimun.<sup>25</sup>



**Gambar 2.** Anatomi dan Histologi Gaster<sup>26</sup>

### 2.3.3 Penyakit gaster

Gastritis adalah proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histopatologi dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi sel-sel radang pada daerah tersebut. Gastritis merupakan salah satu penyakit yang paling banyak dijumpai di klinik.<sup>7</sup>

Gastritis akut merupakan inflamasi akut mukosa lambung pada sebagian besar kasus merupakan penyakit ringan dan sembuh sempurna. Salah satu bentuk gastritis akut yang manifestasi klinisnya dapat berbentuk penyakit yang berat adalah gastritis erosif atau gastritis hemoragik. Gastritis akut dapat terjadi tanpa diketahui penyebabnya. Penyebab gastritis ini adalah obat-obatan. Obat-obatan yang sering dihubungkan dengan gastritis erosif yaitu aspirin dan sebagian besar obat anti-inflamasi non-steroid.<sup>7</sup>

Gastritis kronik ditandai dengan adanya perubahan inflamasi kronik yang berupa atrofi mukosa dan metaplasia epitel. Penyebab tersering gastritis kronis adalah infeksi *Helicobacter pylori*. Selain itu, autoimun gastritis juga menyebabkan gastritis kronis walaupun relatif sedikit. Dengan tidak memperhatikan penyebabnya, perubahan histologi yang terjadi pada gastritis kronis adalah adanya sel radang kronik sel limfosit dan sel plasma di lamina propia.<sup>27</sup>

Ulkus peptikum pada manusia terutama berkaitan dengan rusaknya sawar secara normal mencegah iritasi dan otodigesti mukosa oleh sekresi lambung. Infeksi bakteri *Helicobacter pylori* akan meruksa sawar ini, demikian juga aspirin dan NSAID (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs)

lain yang banyak digunakan untuk mengatasi nyeri serta mengobati arthritis. Penyebab tukak yang lain adalah sekresi asam berlebihan yang berkepanjangan.<sup>23</sup>

## **2.4 Faktor – faktor yang mempengaruhi kerusakan gaster**

### **2.4.1 Konsumsi obat yang berlebihan**

Banyak sekali faktor yang bisa menyebabkan gastritis akut, pada beberapa kasus penyebabnya adalah pemakaian obat. Pada penderita yang sering menggunakan aspirin, sering kali mengalami perubahan mukosa lambung dan perdarahan. Efek iritasi obat terhadap mukosa gaster pada tiap individu berlainan, tergantung dosis pemakaian.<sup>28</sup>

Obat-obat lain yang mempunyai pengaruh terhadap mukosa gaster yaitu digitalis, yodium, antibiotic spectrum luas dan lain-lain. Pathogenesis yang dihasilkan berupa radang akibat iritasi mukosa. Kortikosteroid dosis tinggi dan penggunaan berulang juga meningkat kan pembentukan ulkus.<sup>27-28</sup>

### **2.4.2 Infeksi**

Sejak penemuan kuman *Helicobacter pylori* oleh Marshall dan Warren pada tahun 1983, kemudian terbukti bahwa infeksi *Helicobacter pylori* merupakan masalah global, termasuk di Indonesia, sampai saat ini belum jelas betul proses penularan serta patomekanisme infeksi kuman ini pada berbagai keadaan patologis saluran cerna bagian atas (SCBA). Pada tukak peptik infeksi *Helicobacter pylori* merupakan faktor etiologi yang

utama sedangkan untuk kanker lambung termasuk karsinogen tipe 1, yang definitif.<sup>7</sup>

Infeksi *Helicobacter pylori* pada saluran cerna bagian atas mempunyai variasi klinis yang luas, mulai dari kelompok asimtomatik sampai tukak peptik, bahkan duhubungkan dengan keganasan di lambung seperti adenokarsinoma tipe intestinal atau mucosal associated lymphoid tissue (MALT) Limfoma.<sup>7</sup>

#### **2.4.3 Usia**

Usia merupakan variabel yang paling berkaitan dengan prevalensi infeksi *Helicobacter pylori*. Semakin tua seseorang maka semakin besar kemungkinan terinfeksi *Helicobacter pylori*, karena pada orang tua terjadi penipisan lapisan lambung dan produksi mucus yang berkurang seiring dengan penambahan umur.<sup>29</sup>

#### **2.4.4 Diet**

Sebuah studi kohort di Harvard School of Public Health menemukan bahwa diet tinggi serat berhubungan dengan pengurangan resiko dalam pengembangan ulkus peptikum. Dalam waktu lebih dari enam tahun, terjadi penurunan resiko sebesar 45% ulkua peptikum pada orang dengan konsumsi tinggi serat dibandingkan dengan orang yang tidak. Namun konsumsi tinggi serat yang tidak mempunyai efek terhadap kecepatan penyembuhan ulkus.<sup>30</sup>

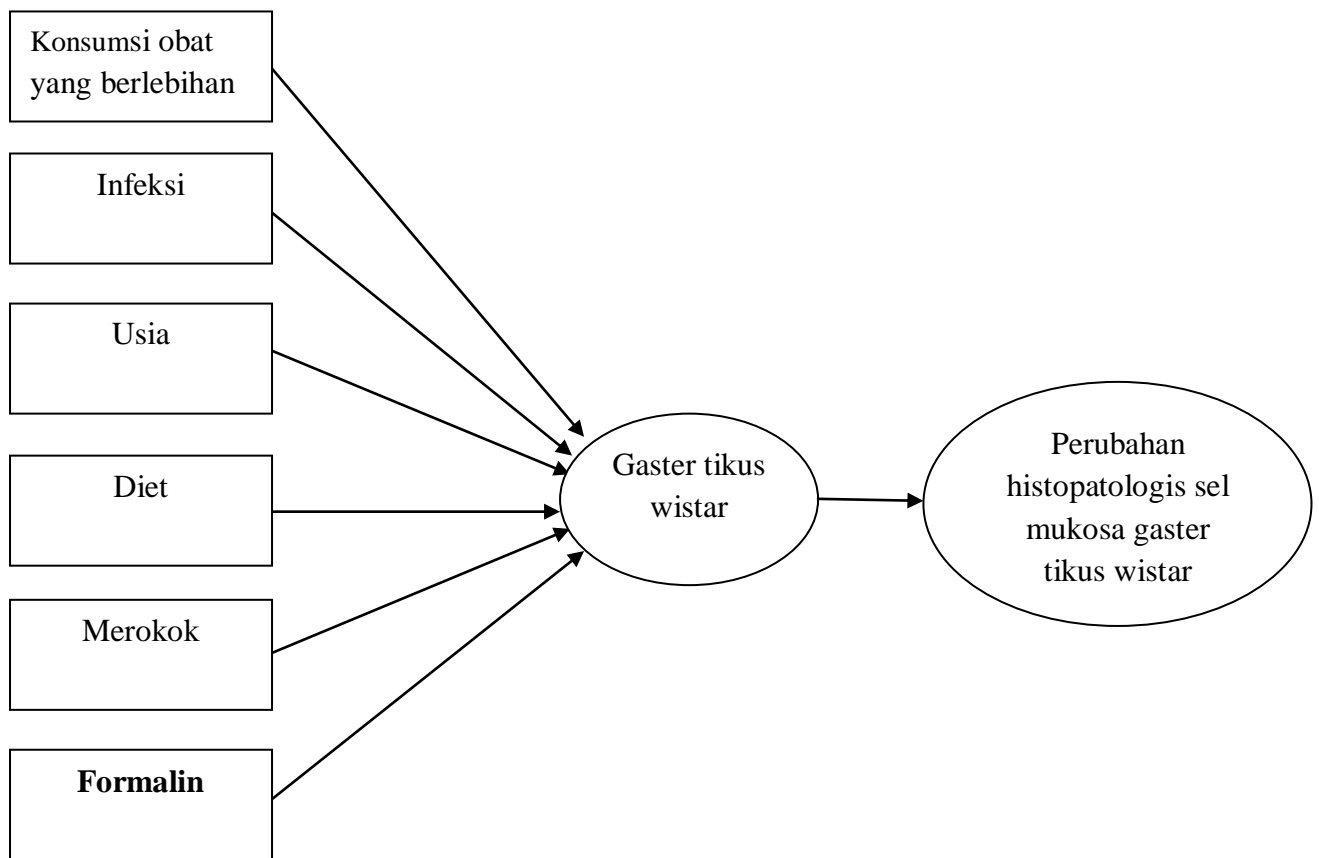
#### **2.4.5 Merokok**

Merokok adalah penyebab utama kematian bagi pria dan wanita di Amerika Serikat. Individu yang merokok kemungkinan untuk mengembangkan penyakit ulkus peptikum. Seperti yang dikatakan oleh Harisson (1987), sakit maag atau gastritis lebih banyak dijumpai pada mereka yang merokok, dibandingkan dengan yang bukan perokok. Merokok mengakibatkan penurunan tekanan pada ujung bawah dan atas lambung sehingga mempercepat terjadinya sakit maag. Pencernaan protein terhambat bagi mereka yang merokok, merokok juga mengurangi rasa lapar dan nafsu makan.<sup>31</sup>

## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP & HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



**Gambar 3.** Kerangka Teori Penelitian

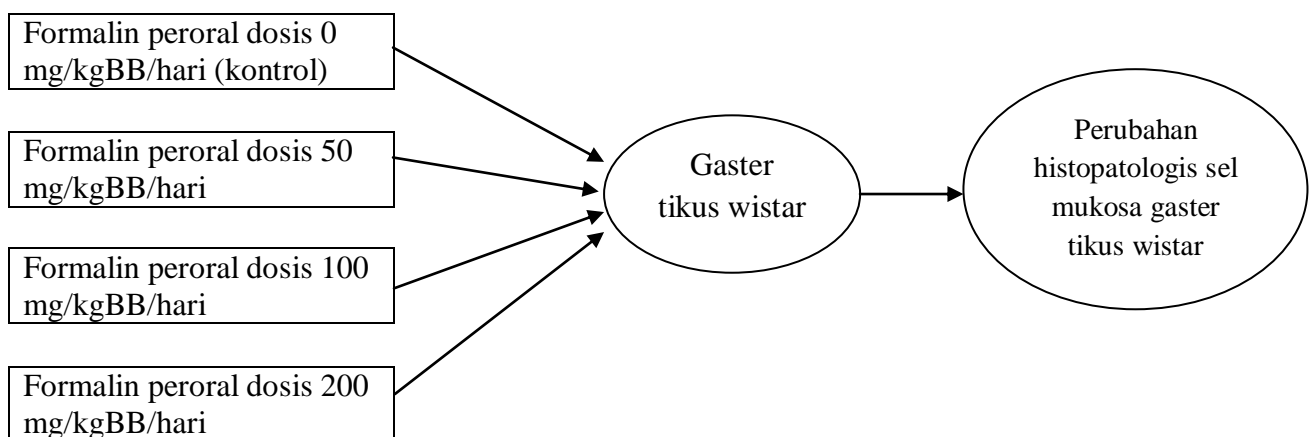


### 3.2 Kerangka konsep

Karena keterbatasan penelitian, maka:

- 1) Variabel obat – obatan ditiadakan karena semua sampel tidak diberikan obat – obatan tertentu.
- 2) Variabel infeksi ditiadakan karena semua sampel harus memenuhi kriteria sehat serta tidak ada cacat anatomis.
- 3) Variabel usia ditiadakan karena jika diperhitungkan akan membutuhkan banyak hewan coba menurut tingkat usia tertentu, sehingga dalam penelitian ini usia diseragamkan 3 bulan.
- 4) Variabel diet ditiadakan karena semua sampel akan diberikan pakan dan minuman yang sama.
- 5) Variabel merokok ditiadakan karena semua sampel tidak diberikan paparan dari asap rokok.

Sehingga didapatkan kerangka konsep sebagai berikut :



**Gambar 4.** Teori Konsep Penelitian

### **3.3 Hipotesis**

#### **3.3.1 Hipotesis Mayor**

Terdapat perbedaan gambaran histopatologis gaster tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu.

#### **3.3.2 Hipotesis Minor**

- 1) Tidak terdapat perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 0 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 2) Terdapat perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 50 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 3) Terdapat perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 100 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 4) Terdapat perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis 200 mg/kgBB/hari selama 12 minggu.
- 5) Terdapat perbedaan gambaran histopatologis gaster tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
- 6) Terdapat perbedaan gambaran histopatologis gaster tikus wistar antar kelompok perlakuan.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup ilmu dalam penelitian ini adalah ilmu kedokteran forensik dan ilmu patologi anatomi.

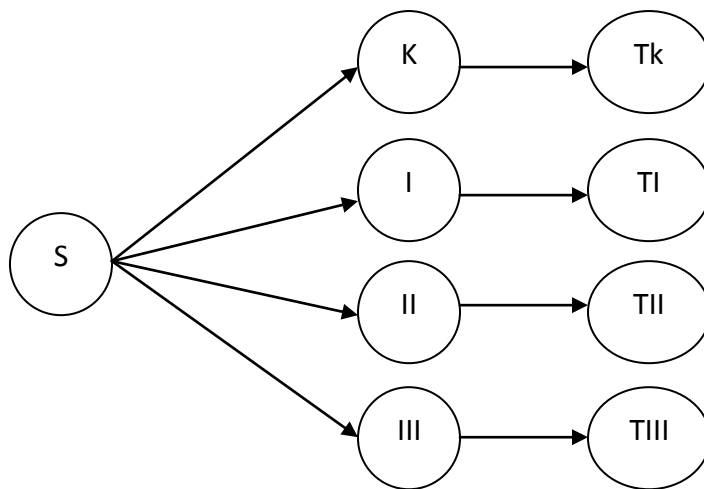
#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Adaptasi tikus wistar, perlakuan paparan dengan memberikan formalin dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari yang dicampur dengan dalam air minum, pembuatan blok paraffin sampai pewarnaan/engecatan jaringan dilakukan di Laboratorium Fakultas dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Universitas Negeri Semarang, sedangkan interpretasi hasil patologi anatomi sampel lambung dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penelitian telah dilaksanakan selama 12 minggu, yaitu mulai April 2012 sampai Juli 2012.

#### **4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *only post test control group design* yang menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan.



**Gambar 5.** Rancangan Penelitian

Keterangan:

S = kelompok sampel

K = kelompok kontrol (formalin peroral 0 mg/kgBB/hari)

I = kelompok perlakuan 1 (formalin peroral 50 mg/kgBB/hari)

II = kelompok perlakuan 2 (formalin peroral 100 mg/kgBB/hari)

III = kelompok perlakuan 3 (formalin peroral 200 mg/kgBB/hari)

Tk = test kelompok kontrol

TI = test kelompok perlakuan 1

TII = test kelompok perlakuan 2

TIII = test kelompok perlakuan

#### **4.4 Populasi dan Sampel**

##### **4.4.1 Populasi target**

Adalah tikus Wistar jantan.

##### **4.4.2 Populasi terjangkau**

Adalah tikus Wistar jantan keturunan murni, umur 3 bulan, berat badan 150-200 gram, sehat, tidak ada kelainan anatomi, dan diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.

##### **4.4.3 Sampel penelitian**

###### **4.4.3.1 Kriteria Inklusi**

- 1) Tikus jenis *Wistar* jantan
- 2) Berat badan : 150 – 200 gram
- 3) Umur 3 bulan
- 4) Tikus tampak sehat dan aktif
- 5) Anatomi tampak normal

###### **4.4.3.2 Kriteria Eksklusi**

- 1) Tikus sakit dan terlihat tidak aktif sewaktu perlakuan
- 2) Tikus mati sewaktu mendapat perlakuan

###### **4.4.3.3 Cara Pengambilan Sampel**

Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*). Randomisasi langsung dapat dilakukan karena sampel diambil dari tikus Wistar jantan yang sudah memenuhi

kriteria inklusi dan eksklusi sehingga dianggap cukup homogen. Semuanya diambil dari secara acak dari kelompok tikus yang sudah diadaptasi pakan selama 1 minggu.

#### **4.4.3.4 Besar Sampel**

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus WHO (1993) jumlah sampel setiap kelompok perlakuan minimal 5 ekor tiap 4 kelompok, oleh karena terdapat 4 kelompok maka dibutuhkan 20 ekor tikus.

### **4.5 Variabel Penelitian**

#### **4.5.2 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah formalin peroral dosis bertingkat.

#### **4.5.3 Variabel Tergantung**

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi gaster tikus wistar.

#### 4.6 Definisi Operasional Variabel

**Table 2. Definisi Operasional Variabel**

Jenis Variabel	Nama Variabel	Definisi Operasional	Nilai	Skala
Bebas	Formalin Peroral dosis bertingkat	Formalin peroral dosis bertingkat yang diberikan pada tikus wistar sesuai kelompoknya. 0 ml/hari pada kelompok kontrol; 1/16 dosis lethal (0,019-0,025 ml/hari) pada kelompok 1; 1/8 dosis lethal (0,038-0,050 ml/hari) pada kelompok 2; ¼ dosis lethal (0,075-0,100 ml/hari) pada kelompok 3. Volume formalin dosis bertingkat diukur menggunakan spuit 1 cc (tuberkulin). Setelah itu dicampur dengan akuades hingga 3 ml dan diberikan per sonde selama 12 minggu. Dosis lethal pada penelitian sebelumnya adalah 800 mg/kgBB.	1) 0 mg/kgBB = 0,000 ml 2) 50 mg/kgBB = 0,019-0,025 ml 3) 100mg/kgBB = 0,038-0,050 ml 4) 200mg/kgBB = 0,075-0,100 ml	Rasio

Tergantung	Gambaran	Gambaran histopatologis	1 = normal	Interval
histopatologi	gaster tikus wistar	gaster yang dimaksud adalah menilai tingkat kerusakan lambung secara mikroskopik dengan mikroskop cahaya menggunakan pembesaran 400 kali pada 100 sel dengan lima lapangan pandang. Penilaian tingkat kerusakan epitel mukosa gaster dengan sistem skor berdasarkan modifikasi Barthel Manja <sup>32</sup> sebagai berikut:	2 = deskuamasi epitel 3 = erosi mukosa 4 = ulserasi	
		1) Normal : tidak ada perubahan patologis.		
		2) Deskuamasi epitel berupa kerusakan ringan epitel tanda adanya celah.		
		3) Erosi permukaan epitel berupa celah pada satu sampai sepuluh epitel per lesi.		
		4) Ulserasi : ditandai dengan adanya celah lebih dari sepuluh epitel per lesi, pada stadium ini biasanya terdapat jaringan granulasi dibawah epitel.		

## 4.7 Cara dan skala pengumpulan data

### 4.7.1 Bahan

Bahan – bahan untuk percobaan ini :



- 1) Tikus Wistar
- 2) Asam pikrat
- 3) Formalin 100%
- 4) Bahan – bahan untuk metode baku histology pemeriksaan jaringan:
  - 1) Larutan *Bouin*
  - 2) Larutan buffer formalin 10%
  - 3) Parafin
  - 4) Albumin
  - 5) *Hematoksilin Eosin*
  - 6) Asam acetat
  - 7) Larutan *Xylol*
  - 8) Alkohol bertingkat 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 96%
  - 9) Aquades

#### **4.7.2 Alat**

##### **4.7.2.1 Alat untuk memberikan perlakuan**

- 1) Kandang tikus
- 2) Sonde
- 3) Spuit 1 cc (tuberculin)
- 4) Spuit 5 cc

##### **4.7.2.2 Alat untuk otopsi**

- 1) Scalpel dan blade
- 2) Pinset

- 3) Gunting
- 4) Botol untuk menyimpan organ

#### **4.7.2.3 Alat untuk pemeriksaan histopatologi**

- 1) Mikroskop cahaya
- 2) *Object glass* dan *deck glass*
- 3) Kamera digital

#### **4.7.3 Jenis Data**

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil penelitian gambaran histopatologis gaster tikus wistar jantan dari kelompok paparan formalin peroral dibandingkan kelompok kontrol.

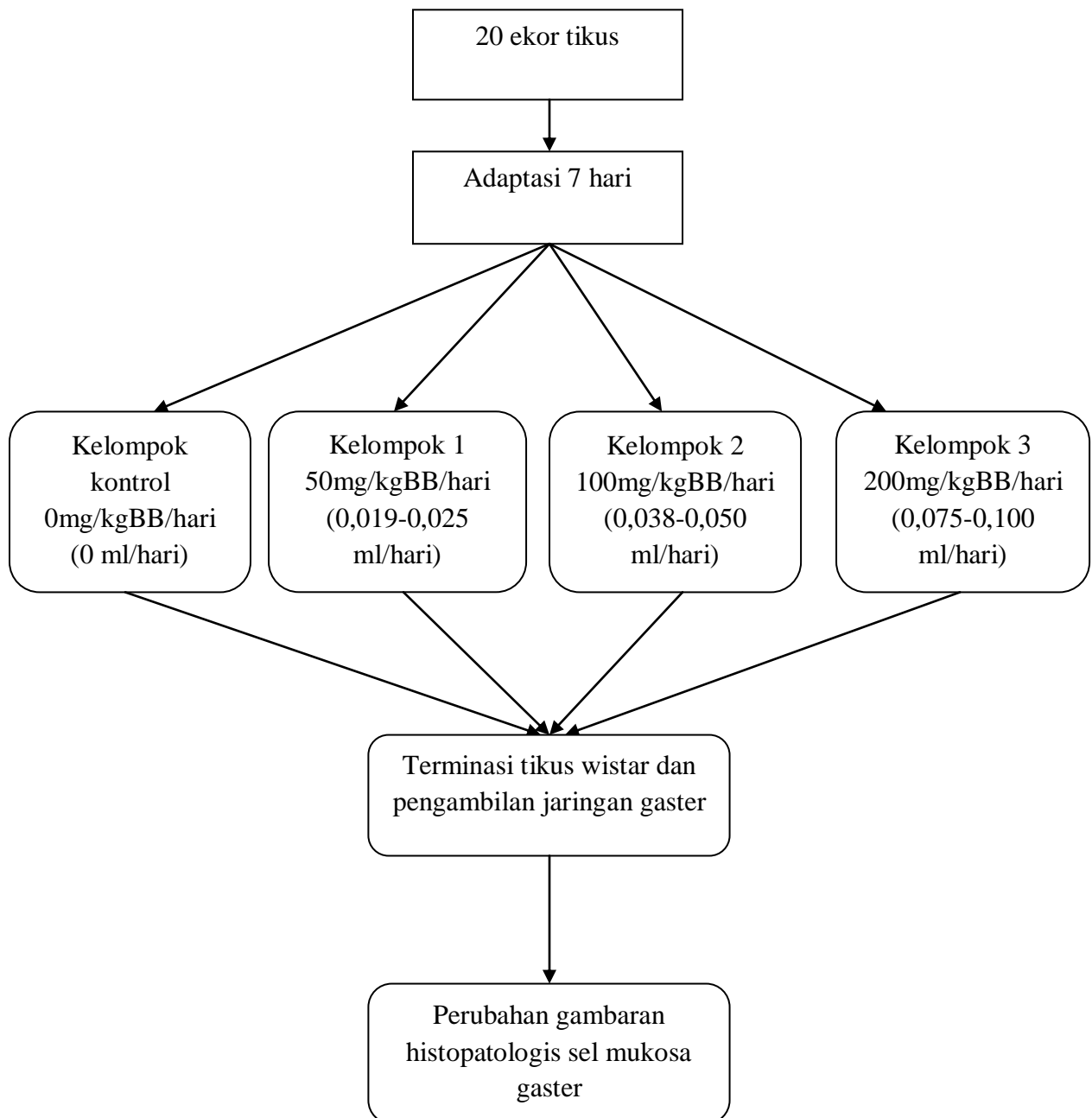
#### **4.74 Cara kerja**

- a. Melakukan adaptasi terhadap 20 ekor tikus wistar jantan yang tidak asidosis selama 7 hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum ad libitum.
- b. Pada hari ke-8, membagi tikus wistar menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus wistar yang dipilih secara acak. Kemudian memberi tanda dengan asam pikrat pada daerah yang berbeda yaitu kepala dan punggung.
- c. Menimbang berat badan masing-masing tikus.
- d. Mulai hari ke-8 sampai hari ke-84 pada kelompok I diberikan formalin dengan dosis 50 mg/kgBB/hari (0,019-0,025 ml/hari) yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml diberikan persone, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok II diberikan

formalin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari (0,038-0,050 ml/hari) yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok III diberikan formalin dengan dosis 200 mg/kgBB/hari (0,075-0,100 ml/hari) yang dicampur dalam air minum sampai 3 ml, pakan standar dan minum ad libitum. Kelompok IV merupakan kelompok kontrol diberikan pakan standar dan minum ad libitum.

- e. Pada hari ke-84 mematikan hewan coba yang belum mati dengan cara dislokasi leher, membaringkannya terlentang.
- f. Melakukan otopsi pada masing – masing tikus dan mengambil organ gaster. Sampel gaster tersebut kemudian diletakkan pada tabung berisi cairan pengawet bufer formalin 10% dengan perbandingan 1 bagian gaster dan 9 bagian bufer formalin 10%
- g. Meletakkan tabung berisi sampel gaster tikus wistar ke rak tabung kemudian diserahkan ke analis guna mengolahnya mengikuti metode baku histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*. Dari setiap sampel gaster dibuat preparat dengan potongan longitudinal. Preparat tersebut akan dibaca dalam lima lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah adanya deskuamasi epitel, erosi permukaan epitel dan ulserasi epitel.

#### 4.8 Alur Penelitian



**Gambar 6.** Alur Penelitian

#### 4.9 Analisa Data

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer *SPSS 15.0* dan dilihat kurva distribusi datanya dengan uji *Shapiro Wilk*. Bila kurva distribusi datanya normal, dilakukan uji beda dengan *One Way Anova* lalu dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc*. Apabila kurva distribusi datanya tidak normal, dilakukan uji beda dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Mann Whitney*. Ada perbedaan bermakna apabila  $p < 0,05$ .

- a) Jika  $P < 0,05$ ; maka ada perbedaan yang bermakna
- b) Jika  $P > 0,05$ ; maka tidak ada perbedaan yang bermakna

Jika didapatkan perbedaan yang bermakna, maka ada hubungan antara formaldehid dengan perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar.

#### 4.10 Etika Penelitian

Sebelum penelitian telah didapatkan *Ethical Clearence* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Tikus wistar dipelihara di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (F-MIPA UNNES). Hewan diberi makan dan minum *ad libitum*. Untuk perlakuan, formalin dosis bertingkat dicampur dengan air hingga 3 ml kemudian disondekan. Hewan diterminasi dengan cara dekapitasi. Pembuatan preparat sesuai dengan metode baku histopatologis pemeriksaan jaringan. Seluruh biaya yang berkaitan dengan penelitian akan ditanggung oleh peneliti.



## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

#### **5.1 Analisa Sampel**

Penelitian ini menggunakan sampel 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K (kontrol), P1 (perlakuan 1), P2 (perlakuan 2), dan P3 (perlakuan 3). Jumlah sampel pada masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus wistar jantan yang ditentukan secara acak (*simple random sampling*). Penelitian dilaksanakan selama 12 minggu, setelah itu semua tikus wistar jantan didekapitasi. Semua tikus kemudian diambil organ gasternya untuk dibuat sediaan preparat histopatologis dan dilakukan penilaian terhadap kerusakan epitel mukosa gaster dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x.

#### **5.2 Analisa Deskriptif**

Data yang diperoleh dari hasil skoring gambaran histopatologis mukosa gaster diolah dengan program komputer SPSS for Windows.

Tabel 4 menampilkan hasil skoring pembacaan preparat histopatologis mukosa gaster tikus wistar dalam 5 lapangan pandang pada setiap kelompok perlakuan menurut kriteria *Barthel Manja*.

Tabel 4. Skor integritas epitel mukosa gaster berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja<sup>32</sup>

Kelompok Perlakuan	Skoring gambaran histopatologis gaster tikus wistar					Rerata
	Lap1	Lap2	Lap3	Lap4	Lap5	
Kelompok Kontrol (K)						
Kontrol 1	1	1	1	1	1	1
Kontrol 2	1	2	1	1	1	1,2
Kontrol 3	1	1	1	1	1	1
Kontrol 4	2	1	1	1	1	1,2
Kontrol 5	2	1	2	1	1	1,4
Kelompok Perlakuan 1 (P1)						
P1 A	1	2	3	2	2	2
P1 B	1	2	1	3	2	1,8
P1 C	2	3	2	1	2	2
P1 D	3	1	2	2	2	2
P1 E	3	3	3	2	2	2,4
Kelompok Perlakuan 2 (P2)						
P2 A	3	4	3	3	3	3,2
P2 B	2	2	3	3	2	2,4
P2 C	4	3	3	3	2	3
P2 D	3	3	3	4	3	3,2
P2 E	3	3	4	3	2	3
Kelompok Perlakuan 3 (P3)						
P3 A	3	3	2	2	3	2,6
P3 B	4	2	3	2	3	2,8
P3 C	4	3	3	3	3	3,2
P3 D	4	4	4	3	4	3,8
P3 E	4	4	4	4	3	3,8

Keterangan:

Kontrol : tidak diberi formalin.

Perlakuan 1 : diberi formalin dengan dosis 0,019-0,025 ml/hari.

Perlakuan 2 : diberi formalin dengan dosis 0,038-0,050 ml/hari.

Perlakuan 3 : diberi formalin dengan dosis 0,075-0,100 ml/hari.



Epitel normal	: 1
Deskuamasi epitel	: 2
Erosi epitel	: 3
Ulserasi epitel	: 4

Rerata skor perubahan struktur histopatologis gaster tikus wistar yang diperoleh dapat dilihat dari tabel di bawah ini:

Tabel 5. Analisis deskriptif epitel gaster tikus wistar

Kelompok	Mean	Standar deviasi	Maksimum	Minimum
Kontrol	1.16	0.167	1.40	1.00
0,019-0,025 ml/hari (P1)	2.04	0.219	2.40	1.80
0,038-0,050 ml/hari (P2)	2.96	0.328	3.20	2.40
0,075-0,100 ml/hari (P3)	3.24	0.554	3.80	2,60

Berdasarkan tabel 5, rerata tertinggi perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar terdapat pada kelompok P3 (3.24) dan rerata terendah terdapat pada kelompok kontrol (1.16) dimana terdapat peningkatan rerata kerusakan mukosa gaster tikus wistar dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok P3.

### 5.3 Analisa Inferensial

Data hasil skoring perubahan histopatologis mukosa gaster tikus wistar diuji normalitasnya menggunakan *Saphiro-wilk* dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*

No	Kelompok	<i>P</i>
1	Kontrol	0.314
2	Perlakuan 1	0.135
3	Perlakuan 2	0.054
4	Perlakuan 3	0.292

Dari tabel di atas didapatkan distribusi data yang normal ( $p>0,05$ ) ada pada kelompok Perlakuan Kontrol (0,314), kelompok Perlakuan 1 (0,135), kelompok Perlakuan 2 (0,054) dan kelompok Perlakuan 3 (0,292) .

Varians data diuji dengan menggunakan *Test of Homogeneity of Variances* dan didapatkan varians data  $p=0,048$  ( $p<0,05$ ). Oleh karena  $p<0,05$  maka dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat dua kelompok yang mempunyai varians data yang berbeda secara bermakna.

Karena varians data tidak sama dan distribusi data tidak normal, data penelitian kemudian diuji secara analitis dengan uji *Kruskal-Wallis*. Pada uji *Kruskal-Wallis* diperoleh nilai  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ), yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna antara 2 kelompok.

Untuk mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan maka harus dilakukan analisis *Post Hoc* yaitu uji *Mann-Whitney*.

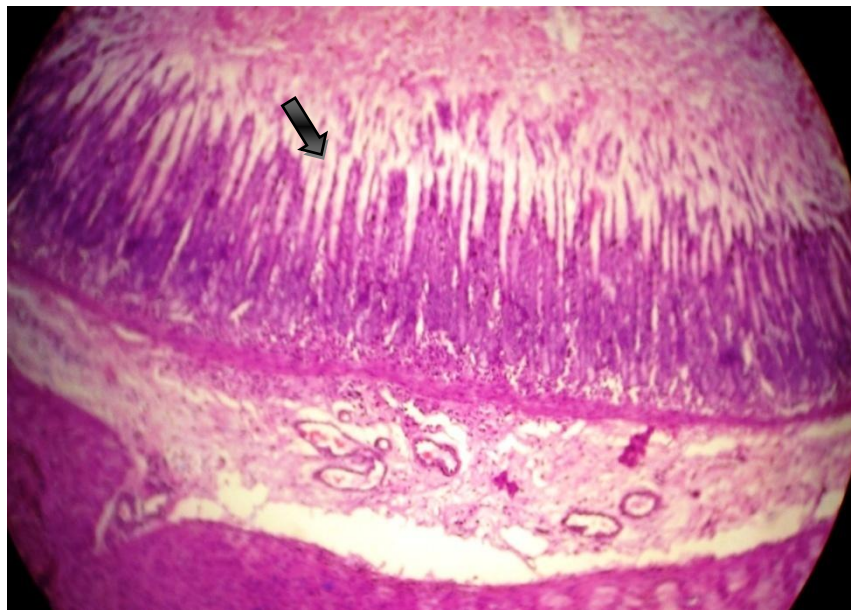
Tabel 7. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

Variabel	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	0,008*	0,008*	0,008*
Perlakuan 1	-	0,010*	0,008*
Perlakuan 2		-	0,456*

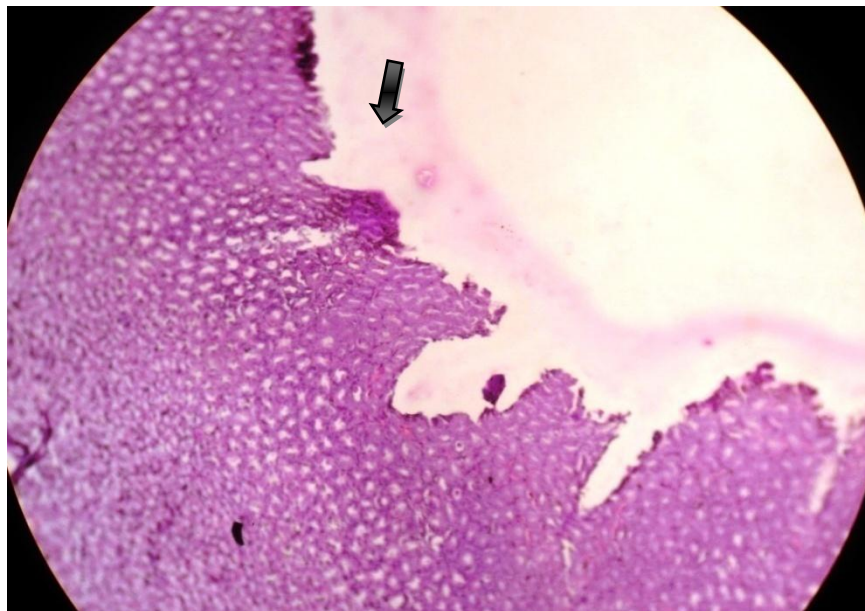
\*Hasil uji *Post Hoc* bermakna jika  $p < 0,05$

Dari uji *Post Hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ( $p=0,008$ ), kelompok kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,008$ ), kelompok kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,008$ ), kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2 ( $p=0,010$ ), kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ( $p=0,008$ ), dan pada kelompok perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ( $p=0,456$ ) tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

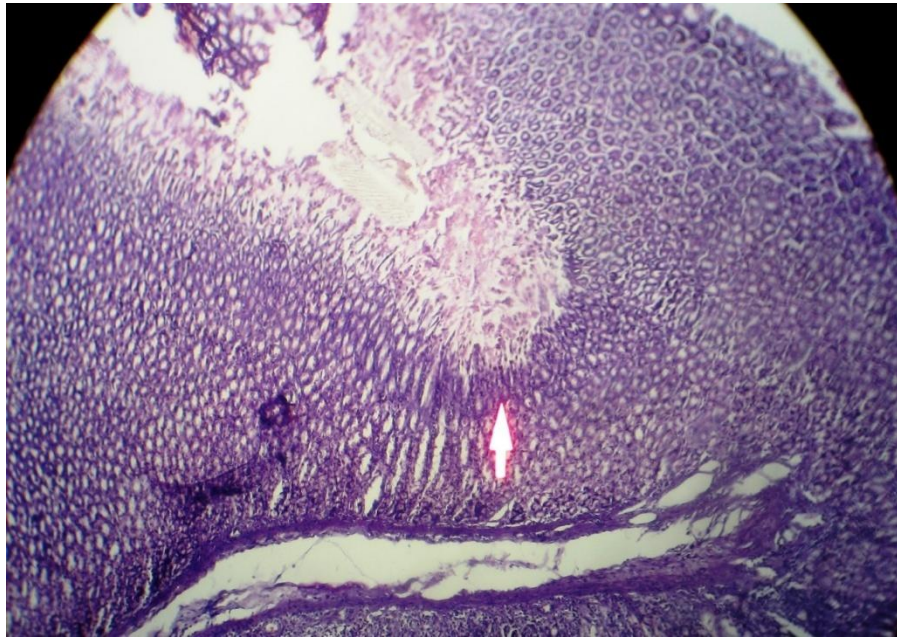
Gambaran histopatologis epitel mukosa gaster normal, adanya deskuamasi epitel, erosi epitel dan ulserasi epitel diilustrasikan pada gambar 7 sampai gambar 10.



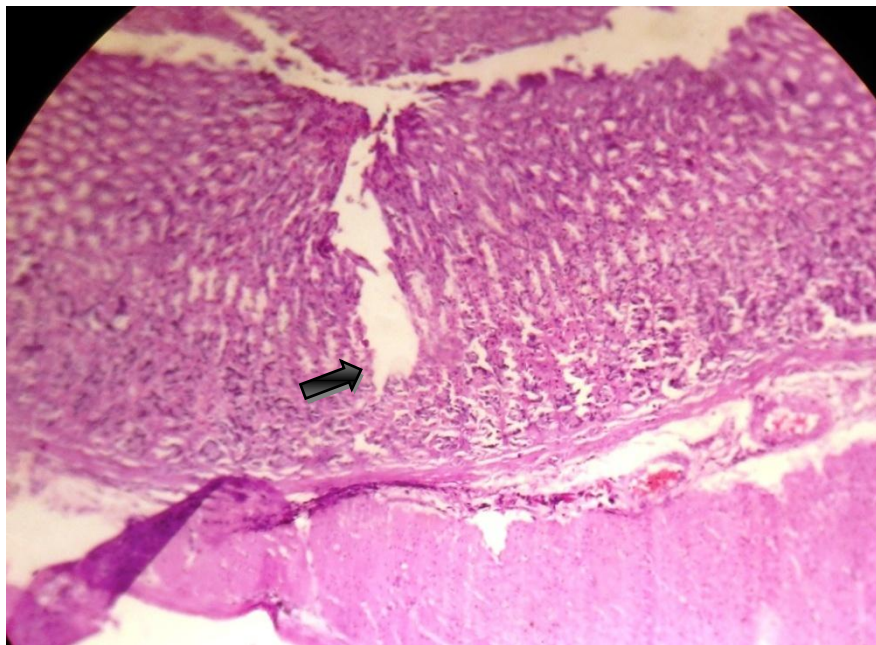
Gambar 7. Epitel mukosa gaster normal (100x)



Gambar 8. Deskuamasi epitel mukosa gaster (100x)



Gambar 9. Erosi epitel mukosa gaster (100x)



Gambar 10. Ulserasi epitel mukosa gaster (100x)

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini terjadi perubahan gambaran histopatologis mukosa gaster pada kelompok kontrol dan semua kelompok perlakuan, yaitu dosis 0,019 - 0,025 ml/hari (P1), 0,038 - 0,050 ml/hari (P2), dan 0,075 - 0,100 ml/hari (P3).

Secara teoritis seharusnya kelompok kontrol tidak mengalami perubahan histopatologis. Namun pada penelitian ini, ternyata terjadi perubahan histopatologis berupa deskuamasi epitel. Perubahan ini dapat terjadi diakibatkan faktor-faktor selain formalin, antara lain faktor stres dan faktor imunitas tikus wistar.

Pada kelompok perlakuan yang diberi formalin peroral dosis bertingkat, terjadi perubahan histopatologis yang nyata sesuai dengan hipotesis yang telah disampaikan penulis. Perubahan yang terjadi meliputi deskuamasi epitel, erosi epitel dan ulserasi epitel. Deskuamasi epitel adalah kerusakan ringan epitel, tanda adanya celah dan masih sebatas 1/3 atas epitel mukosa. Erosi epitel adalah kerusakan epitel berupa celah pada satu sampai sepuluh epitel per lesi. Sedangkan ulserasi epitel adalah kerusakan epitel yang ditandai dengan adanya celah lebih dari sepuluh epitel per lesi.<sup>32</sup>

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan dengan P1 yang diberi dosis 0,019 - 0,025 ml/hari ( $p = 0,008$ ), antara kontrol dengan P2 yang diberi dosis 0,038 - 0,050 ml/hari ( $p = 0,008$ ) dan

antara kontrol dengan P3 yang diberi dosis 0,075 - 0,100 ml/hari ( $p = 0,008$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa formalin yang digunakan pada dosis subletal selama 12 minggu dapat mempengaruhi gambaran histopatologis mukosa gaster dibandingkan dengan yang tidak mengonsumsi formalin.

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara kelompok P1 dengan P2 ( $p = 0,010$ ), P1 dengan P3 ( $p = 0,008$ ), dan pada P2 dengan P3 ( $p = 0,456$ ) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Kelompok P3 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Kelompok P2 memiliki derajat perubahan lebih berat dari pada kelompok P1 namun lebih ringan daripada P3. Kelompok P1 memiliki derajat perubahan paling ringan dibandingkan kelompok perlakuan lain. Hasil ini sesuai dengan hipotesis yang disampaikan oleh penulis. Dari uji beda dapat disimpulkan bahwa ada hubungan dosis-respon yaitu semakin tinggi dosis formalin peroral, semakin tinggi pula efek toksiknya pada gaster. Efek toksik tersebut dapat dibuktikan dengan perubahan histopatologis epitel mukosa gaster. Semakin tinggi dosis formalin peroral maka akan semakin banyak formalin yang diubah menjadi metabolit berupa asam format.

Pada penelitian ini ada beberapa kelemahan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, antara lain kondisi kandang tikus wistar yang kurang ideal, faktor stress tikus wistar, pengaruh penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus wistar. Faktor-faktor di atas dapat mempengaruhi perubahan gambaran histopatologi mukosa gaster tikus wistar. Kondisi prepat

yang tidak sempurna dan mengandung artefak membuat pembacaan menjadi lebih sulit dan meningkatkan resiko terjadinya kesalahan dalam pembacaan.

Pada penelitian selanjutnya hendaknya paparan formalin diberikan pada dosis yang lebih bervariasi atau dosis yang biasa beredar di masyarakat, kurun waktu yang lebih lama, dan dapat pula menggunakan paparan formalin melalui kulit atau inhalasi. Untuk perlakuan perlu digunakan kandang yang lebih layak huni dan pembuatan preparat histopatologis di tempat yang khusus untuk melayani penelitian.



## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7. 1 Simpulan**

Berdasarkan hasil analisa data diperoleh perubahan gambaran histopatologis gaster tikus wistar pada kelompok perlakuan yang diberikan formalin peroral dengan dosis 0,019 -0,025 ml/hari, 0,038 -0,050 ml/hari, dan 0,075 - 0,100 ml/hari, sedangkan pada kelompok kontrol tidak mengalami perubahan histopatologis. Selain itu juga diperoleh hubungan dosis dengan perubahan histopatologis gaster tikus wistar, dimana semakin tinggi dosis maka efek toksik pada gaster akan semakin besar.

#### **7. 2 Saran**

Sebaiknya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin menggunakan dosis yang biasa beredar di masyarakat dan juga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin dengan dosis dan waktu yang lebih lama. Selain itu perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai keracunan formalin di masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Setyabudi D.A, Winarti C, Risfaheri. Perlunya Standar Mutu Buah Impor: Studi Kasus Kontaminan pada Buah-buahan Impor [internet].2008[cited2021 Jul 31]. Available from: <http://www.bsn.go.id/files/@Litbang/PPIS%202007/PPIS%20Jakarta/17%20-%20PERLUNYA%20STANDAR%20MUTU%20BUAH%20IMPOR>.
2. Aswatan M. Ahli Teknologi Pangan dan Gizi. Mengenal Formalin dan Bahaya Dari Paparan Formalin. 2009
3. BPOM RI. Bahan Tambahan Ilegal – Boraks, Formalin Rhodamin B.dalam Foodwatch Sisitem Keamanan Pangan Terpadu.2004
4. Medicastore 21 Agustus 2007. Dampak buruk formalin dalam makanan di Indonesia. Available from URL. <http://medicastore.com/med/artikel.php?id=208&iddtl=&idktg=&idobat=&UIU=2008101215354461.8.69.211>
5. DetikNews 13 Januari 2006. BPOM : Pernyataan formalin tidak berbahaya jerumuskan masyarakat. Available from URL. <http://www.detiknews.com/index.php/detik.read/tahun/2006/bulan/01/tgl/13/time/115127/idnews/518011/idkanal/10>
6. Judarwanto W. Pengaruh Formalin Bagi Sistem Tubuh. Jakarta : Rumah Sakit Bunda.
7. Suyono Slamet. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 3<sup>nd</sup> ed, Vol 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001; p. 119-31.

8. A Khan, SM Husain dan MZ Khan. Effect of formalin feeding or admisnistering into the crops of white leghorn cockerels on hematological and biochemical parameters. Poult sci 2006; 85: 1513-19.
9. A Khan, HA Bachaya, MZ Khan, F Mahmood. Pathological effects of formalin (37% formaldehyde) feeding in female Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). Sage journal online.
10. Tyas RS, Endah I, Nurani. Pengaruh Formalin, Diazepam, dan Minuman Beralkohol Terhadap Konsumsi Pakan, Minum, dan Bobot Tubuh Mus Musculus. 2009
11. Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. 1989 Feb;27(2):77-87.
12. Formaldehida. Wikipedia Indonesia. Jan 2006. Aavailable from URL. <http://id.wikipedia.org/wiki/Formaldehida>
13. World Health Organization. Chapter 5.8 Formaldehyde. In : Air Quality Guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. 2001.
14. Health Protection Agency. Formaldehyde Toxicological overview. 2008
15. World Health Organization. Guidelines for drinking water quality. 2005. Available from URL. [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/](http://www.who.int/water_sanitation_health/)
16. Material Safety Data Sheet Formaldehyde 37% solution MSDS [homepage on the internet] c2005 [update 2010 Jan 11; cited 2012 Feb 10].
17. MD guidelines. Toxic Effect Formaldehyde. Available from : <http://www.mdguidelines.com/toxic-effects-formaldehyde>

18. Sadiye Kum, Mustafa Sandikei, et al. Effects of formaldehyde and xylene inhalations on fatty liver and kidney in adult and developing rats. *Medwell Journal* 2010; 9(2): 396-401.
19. Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology the basic science of poisons. New York : Mc Graw Hill; 2001; 59, 134-219 ,894-7.
20. Rose RL, Levi PE. Reactive methabolite. In : Hodgson E (editor). A textbook of modern toxicology. Ed 3. New Jersey : Wiley interscience; 2004; 149-61.
21. R. Sjamsuhidajat, Wim de Jong. Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi 2. Jakarta : EGC ; 2004 : p.542-55
22. Bloom & Fawcet, D.W. Buku Ajar Histologi. 12<sup>th</sup> ed. Jakarta : EGC; 2002; p. 536-50
23. Ganong FW. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta : ECG ; 1998; p. 472-7
24. Sherwood L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Jakarta : EGC ; 1996; p. 541-2.
25. Tanurahardja B. Perbandingan Derajat Infeksi *Helicobacter Pylori* dan Perubahan Patologik Mukosa Lambung. Universitas Indonesia. 2000. Available from: <http://www.digilib.ui.ac.id/file?file=pdf/metadata-76847.pdf>
26. Junquiera L.C, Carneiro J, Kelley R.O. Basic Histology. 10<sup>th</sup> edition, Washington, Lange, 2003: 316-23.
27. Robins S,Kumar R. Buku Ajar Patologi. 7<sup>th</sup>ed. Jakarta : EGC ; 2007
28. Kasno, Prasetyo A. patologi rongga mulut dan traktus gastrointestinal. Semarang : Badan Penerbit Undip, 2003: p.66-70

29. Mukherjee S. chronic Gastritis. c2009. Available from :  
<http://www.emedicine.medscape.com>
30. Rydning A, Weberg R, Lange O, Berstad A. Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacids and fiber diet. *Gastroenterology*. 1986;91:56–61.
31. Sumarna R. Pengetahuan, sikap dan perilaku, FKM UI. 2009. Available from URL. <http://www.lontar.ui.ac.id/file?file=digital/126586-S-5665-Pengetahuan,%20sikap-Literatur.pdf>
32. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla – Martinez L Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enteric serovar typhimurium colitis* model allows analysis of both pathogen and host. [homepage on the internet] c2003 [cited 2009 Jan 31]. Available from <http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/52839>

## Lampiran

### LAMPIRAN 1. CARA PERHITUNGAN DOSIS

1. Massa jenis ( $\rho$ ) formalin =  $1,08 \text{ g/cm}^3$
2. Kandungan formaldehid dalam formalin 37% =  $37\% \times 1,08 \text{ gram/cm}^3 = 399,6 \text{ mg/ml} \rightarrow 1 \text{ ml formalin mengandung } 399,6 \text{ mg formaldehid} \rightarrow 3,996 \text{ mg/0,01 ml}$ .
3. Dosis letal formaldehid tikus wistar =  $800 \text{ mg/kgBB/hari}$

➤ Perlakuan pertama =  $1/16 \text{ dosis letal} = 1/16 \times 800 = \mathbf{50 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus =  $150 - 200 \text{ gram}$ , maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah **7,5 – 10 mg/hari**

Bila  $1 \text{ ml formalin mengandung } 399,6 \text{ mg formaldehid}$ , maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $7,5/399,6 \times 1 \text{ ml} - 10/399,6 \times 1 \text{ ml} = \mathbf{0,019 - 0,025 \text{ ml/hari}}$

➤ Perlakuan kedua =  $1/8 \text{ dosis letal} = 1/8 \times 800 = \mathbf{100 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus =  $150 - 200 \text{ gram}$ , maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah **15 – 20 mg/hari**

Bila 1 ml formalin mengandung 399,6 mg formaldehid, maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $15/399,6 \times 1\text{ml} - 20/399,6 \times 1\text{ml} = \mathbf{0,038 - 0,050 \text{ ml/hari}}$

➤ Perlakuan ketiga =  $\frac{1}{4}$  dosis letal =  $\frac{1}{4} \times 800 = \mathbf{200 \text{ mg/kgBB/hari}}$

Berat badan tikus = 150 – 200 gram, maka dosis pada tikus (dalam mg) adalah **30 – 40 mg/hari**

Bila 1 ml formalin mengandung 399,6 mg formaldehid, maka dosis pada tikus (dalam ml) adalah  $30/399,6 \times 1\text{ml} - 40/399,6 \times 1\text{ml} = \mathbf{0,075 - 0,100 \text{ ml/hari}}$

## LAMPIRAN 2. METODE BAKU HISTOLOGIS PEMERIKSAAN JARINGAN

### A. Cara pengambilan jaringan dan fiksasi

- 1) Mengambil jaringan sesegera mungkin setelah mencit dikapitasi (maksimal 2 jam) dengan ukuran  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$
- 2) Kemudian memasukkan ke dalam larutan fiksasi dengan urutan sebagai berikut:

- a) Fiksasi dalam larutan formalin 10%
- b) Dehidrasi dengan alkohol 30% selama 20 menit I, 20 menit II, dan 20 menit III

Lalu dilanjutkan dengan Alkohol 40% 1 jam

Alkohol 50% 1 jam

Alkohol 70% 1 jam

Alkohol 80% 1 jam

Alkohol 90% 1 jam

Alkohol 96% 1 jam

(alkohol 70-80% dapat ditunda sampai keesokan harinya)

- c) Larutan xylol alkohol 1:1 dengan waktu kurang lebih 24 jam
- d) *Clearing* dengan larutan xylol 1,2,3 dengan waktu masing-masing 20 menit, sehingga jaringan terlihat tembus pandang
- e) Xylol parafin 1:1 selama 20 menit/24 jam dengan dipanaskan dalam oven  $60^{\circ}$  celcius



- f) *Embeding* dan *bloking*: paraffin 1,2,3 selama 20 menit, lalu jaringan dicetak blok paraffin, kemudian didinginkan, sehingga cetakan dapat dibuka
- g) *Trimming*: memotong balok-balok paraffin sehingga jaringan mudah dipotong

#### B. Cara pemotongan blok (sectioning)

- 1) Menyiapkan kaca objek bersih
- 2) Kaca objek diberi albumin ditengahnya
- 3) Blok yang sudah disiapkan dipotong dengan ketebalan 5 mikron, lalu dimasukkan dalam air panas kurang lebih 60<sup>0</sup> celcius. Setelah jaringan mengembang, jaringan diambil dengan kaca objek yang sudah diberi albumin
- 4) Keringkan
- 5) Parafin yang ada pada kaca objek atau jaringan dihilangkan dengan dipanaskan dalam oven 60<sup>0</sup> celcius atau dengan tungku

#### C. Pewarnaan

Slide jaringan dimasukkan dalam:

- 1) Xylol 1, xylol 2, xylol 3 masing-masing 10 menit
- 2) Rehidrasi dengan alkohol xylol selama 5 menit
- 3) Bilas alkohol 30-96% masing-masing kurang lebih 30 menit
- 4) Bilas aquades 1x kurang lebih 10 menit
- 5) Rendam dalam hematoksin kurang lebih 10 menit
- 6) Bilas dengan air mengalir sampai bersih

- 7) Bilas aquades, lalu acid alkohol (alkohol+NaCl 0.9%)
- 8) Bilas alkohol 50-96%
- 9) Eosin kurang lebih 2-58 mencit
- 10) Bilas alkohol 96% 2x
- 11) Bilas alkohol xylol
- 12) Keringkan dengan kertas saring, langsung dibersihkan kotoran-kotoran  
yang ada disekitar jaringan
- 13) Xylol 1(5 menit), xylol 2(5 menit), tetesi asam Canada, langsung ditutup  
kaca penutup
- 14) Maka jadilah preparat

### LAMPIRAN 3. HASIL ANALISA GAMBARAN HISTOPATOLOGIS EPITEL MUKOSA GASTER

#### Explore

#### kelompok

##### Case Summaries

Rerata

kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
kelompok kontrol	5	1.1600	.16733	1.2000	1.00	1.40
kelompok perlakuan 1	5	2.0400	.21909	2.0000	1.80	2.40
kelompok perlakuan 2	5	2.9600	.32863	3.0000	2.40	3.20
kelompok perlakuan 3	5	3.2400	.55498	3.2000	2.60	3.80
Total	20	2.3500	.89883	2.4000	1.00	3.80

##### Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rerata kelompok kontrol	.231	5	.200*	.881	5	.314
kelompok perlakuan 1	.372	5	.022	.828	5	.135
kelompok perlakuan 2	.348	5	.047	.779	5	.054
kelompok perlakuan 3	.244	5	.200*	.876	5	.292

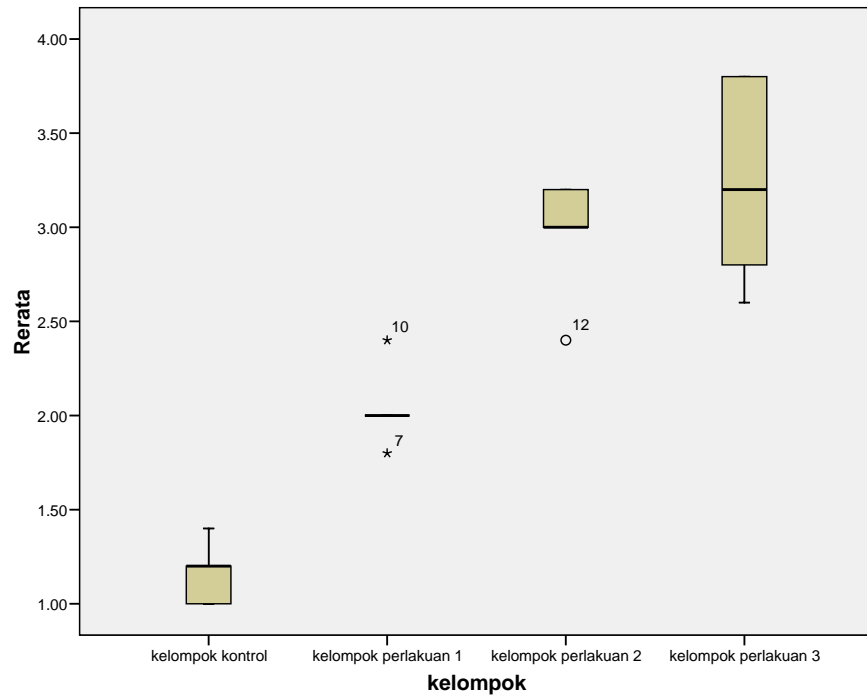
\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

##### Test of Homogeneity of Variance

	Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
Rerata Based on Mean	3.294	3	16	.048
Based on Median	2.667	3	16	.083
Based on Median and with adjusted df	2.667	3	12.600	.093
Based on trimmed mean	3.201	3	16	.052

## Rerata



## NPar Tests

### Kruskal-Wallis Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank
Rerata	kelompok kontrol	5	3.00
	kelompok perlakuan 1	5	8.10
	kelompok perlakuan 2	5	14.70
	kelompok perlakuan 3	5	16.20
	Total	20	

**Test Statistics <sup>a,b</sup>**

	Rerata
Chi-Square	16.178
df	3
Asymp. Sig.	.001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

**Ranks**

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerata kelompok kontrol	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 1	5	8.00	40.00
Total	10		

**Test Statistics <sup>b</sup>**

	Rerata
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.660
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerata kelompok kontrol	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 2	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	Rerata
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.643
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerata kelompok kontrol	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 3	5	8.00	40.00
Total	10		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Rerata
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.635
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

**Ranks**

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerata	kelompok perlakuan 1	5	3.10	15.50
	kelompok perlakuan 2	5	7.90	39.50
	Total	10		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Rerata
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-2.562
Asymp. Sig. (2-tailed)	.010
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerata kelompok perlakuan 1	5	3.00	15.00
kelompok perlakuan 3	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics<sup>b</sup>

	Rerata
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.652
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

Ranks

kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerata kelompok perlakuan 2	5	4.80	24.00
kelompok perlakuan 3	5	6.20	31.00
Total	10		



**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Rerata
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-.745
Asymp. Sig. (2-tailed)	.456
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.548 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Variabel	Mean $\pm$ SD	p
Kontrol	1,16 $\pm$ 0,167	0,001*
Perlakuan 1	2,04 $\pm$ 0,219	
Perlakuan 2	2,96 $\pm$ 0,329	
Perlakuan 3	3,24 $\pm$ 0,555	

Keterangan :

\* = Signifikan  $p < 0,05$

Dengan uji Kruskal Wallis

Variabel	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	0,008*	0,008*	0,008*
Perlakuan 1	-	0,010*	0,008*
Perlakuan 2		-	0,456

Keterangan :

\* = Signifikan  $p < 0,05$

Dengan uji Mann Whitney



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**  
**DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**  
 Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3  
 Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang  
 Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



## **ETHICAL CLEARANCE**

**No. 221/EC/FK/RSDK/2012**

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian :

- |                  |  |
|------------------|--|
| Peneliti I       | : Ericko H. Iaymena  |
| Judul Penelitian | : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Otak Tikus Wistar</b>     |
| Peneliti II      | : Martina Wibowo   |
| Judul Penelitian | : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar</b>   |
| Peneliti III     | : Naomi Ditya Sari   |
| Judul Penelitian | : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Esofagus Tikus Wistar</b> |
| Peneliti IV      | : Ridha Abdi Wahab   |
| Judul Penelitian | : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Tikus Wistar</b> |
| Peneliti V       | : Sherly Katerina  |
| Judul Penelitian | : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar</b>   |
| Peneliti VI      | : Sugeng Pramono   |
| Judul Penelitian | : <b>Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar</b>    |





**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**  
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3  
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang  
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



Pembimbing : dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, S.H  
Dra. Ani Margawati, M.Kes, Ph.D

Penelitian : Dilaksanakan di  
- Laboratorium Biologi F-MIPA  
Unnes  
- Laboratorium Patologi Anatomi  
FK Undip

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.

Pada laporan akhir peneliti harus melampirkan cara pemeliharaan & dekapitasi hewan coba.

Fakultas Kedokteran Undip  
Dekan

dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K)  
NIP. 19560806 198503 2 001

Semarang, 18 Juni 2012  
Komisi Etik Penelitian Kesehatan  
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi

Prof. dr. Sili Fatmahan Muis, M.Sc, Sp.GK  
NIP. 19560806 198503 2 001



## Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian



Pemberian makanan pada tikus wistar



Pengembalian tikus wistar pada tempatnya



Pemberian minum pada tikus wistar



Pemberian formalin dengan sonde



Dekapitasi dan pengambilan organ gaster



Penyimpanan organ pada wadah yang berisi formalin

**LAMPIRAN 7. BIODATA MAHASISWA**

Nama : Sherly Katerina  
NIM : G2A 008 175  
Tempat/Tanggal lahir : Semarang / 24 Mei 1989  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Alamat : Jl.Durian Raya no.73A Banyumanik

**Riwayat Pendidikan**

1) SD : Lulus tahun 2002  
2) SMP : Lulus tahun 2005  
3) SMA : Lulus tahun 2008

**Riwayat Keluarga**

Nama Orang Tua Ayah : Suharto  
Ibu : Siti Sundari  
Alamat Orang Tua : Jl. Durian Raya no.73A Banyumanik